

## 審議結果報告書

平成 18 年 12 月 7 日  
医薬食品局審査管理課

[販売名] ドキシル注 20mg  
[一般名] ドキソルピシン塩酸塩  
[申請者] ヤンセン ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 10 月 11 日

### [審議結果]

平成 18 年 11 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

## 審査報告書

平成 18 年 11 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] ドキシル注 20mg

[一般名] 塩酸ドキソルビシン

[申請者] ヤンセン ファーマ株式会社

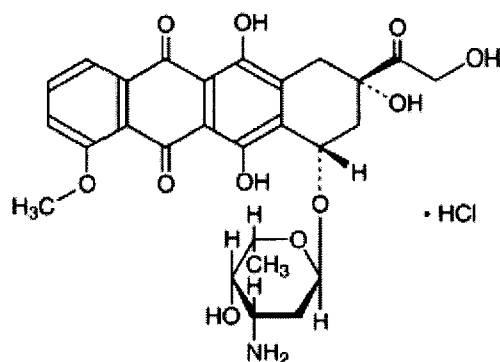
[申請年月日] 平成 18 年 10 月 11 日 (製造販売承認申請)

[申請区分] 1・(4) 新効能医薬品

1・(5) 新剤型医薬品

1・(6) 新用量医薬品

[化学構造式] 塩酸ドキソルビシン



分子式 :  $C_{27}H_{29}NO_{11} \cdot HCl$

分子量 : 579.98

英名 : (2S,4S)-4-(3-Amino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-lyxo-hexopyranosyloxy)-2-hydroxyacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,5,12-trihydroxy-7-

methoxynaphthacene-6,11-dione monohydrochloride

日本名：(2*S*,4*S*)-4-(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ- $\alpha$ -L-*lyxo*-ヘキソピラノ  
シルオキシ)-2-ヒドロキシアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-2,5,12-  
トリヒドロキシ-7-メトキシナフタセン-6,11-ジオン 一塩酸塩

- [特記事項]      ・本剤は平成10年11月12日医薬審第1015号に基づく事前評価対象  
品目である。  
・希少疾病用医薬品（指定日：平成18年5月8日）

[審査担当部]    新薬審査第一部

## 審査結果

平成 18 年 11 月 13 日作成

[販 売 名] ドキシル注 20mg

[一 般 名] 塩酸ドキシソルピシン

[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 10 月 11 日

[審査結果] (1) 提出された資料より、日本人エイズ関連カポジ肉腫に対する本剤の有効性は期待できるものと判断した。なお、国内において使用実績が文献報告されているものの、治験としては実施されていない。  
(2) 安全性については、手掌足底症候群等について、外国人に比し日本人における発症リスクが高い可能性が示唆されていることから、この旨を念頭におき、慎重に投与を行うとともに、製造販売後調査においてその発現状況、対処方法等の情報を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目は申請された効能・効果及び用法・用量を下記の通りとし、また、下記の承認条件を付帯した上で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] エイズ関連カポジ肉腫

[用法・用量] 塩酸ドキシソルピシンとして 20mg/m<sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与する。  
これを 1 コースとして 2～3 週ごとに投与する。  
なお、年齢、症状により適宜減量する。

### [承認条件]

1. 国内での治験症例がないことから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、可能な限り全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 事前評価レポート（その1）

平成 18 年 9 月 26 日

[予定の販売名]	ドキシル注 20mg
[事前評価依頼者]	ヤンセン ファーマ株式会社
[一般名]	ドキシソルビシン塩酸塩
[剤型・含量]	1 バイアル（10mL）中にドキシソルビシン塩酸塩 20mg を含有する注射剤
[予定の効能・効果]	エイズ関連カポジ肉腫
[予定の用法・用量]	本剤は、ドキシソルビシン塩酸塩として 20mg/m <sup>2</sup> を 1mg/分の速度で静脈内投与する。これを 1 コースとして 3 週ごとに投与する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
[事前評価準備会開催日]	平成 18 年 4 月 18 日
[特記事項]	希少疾病用医薬品（指定日：平成 18 年 5 月 8 日） 本剤は、平成 10 年 11 月 12 日医薬審第 1015 号に基づく事前評価対象品目である。 米国での承認年月日：平成 7 年 11 月 17 日 今回の事前評価は、米国での申請資料によるものである。

### 1. 医薬品医療機器総合機構における事前評価準備会での事前評価依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ドキシル注 20mg（以下、本剤）は、ドキシソルビシン塩酸塩を STEALTH リポソームに封入した静脈内投与注射剤である。本剤は、既存のドキシソルビシン製剤に比べ、ドキシソルビシンの腫瘍組織内滞留時間を延長させ、腫瘍組織内濃度を高めることにより有効性を高め、血漿中の遊離（未封入）のドキシソルビシン濃度を抑えることにより骨髄抑制、脱毛、心毒性等の有害反応を低減させることを目的として開発された。

米国において Liposome Technology, Inc.（以下、LTI）が、1994 年 9 月に「併用療法による前治療で増悪、もしくは当該治療に忍容不能であったエイズ関連カポジ肉腫」を効能・効果として FDA に承認申請を行い、1995 年 11 月に、迅速承認審査制度（Accelerated Approval Regulations: 21 CFR 314.500）により承認された。なお、承認に至るまでに、社名変更及び合併があり、申請者は LTI から SEQUUS、更に ALZA へと変更がなされている。

本邦においては、2001 年 6 月に、ALZA が米国 Johnson & Johnson（以下、J&J）の傘下に入ったことに伴い、J&J のグループ会社であるヤンセン ファーマ株式会社が本剤

の開発権を取得、エイズ関連カポジ肉腫 (AIDS-KS)、乳癌、卵巣癌に対する開発計画の検討が開始された。当初、日本では、AIDS-KS を発症する患者が非常に少ないことから、AIDS-KS 患者の臨床試験実施は困難と判断されたものの、その後、各種固形癌を対象とした臨床第 I 相試験の開始にあたり、初回治験相談が実施された際、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構から AIDS-KS に対する開発の要望がなされたことを受け、今般、当該適応症について開発されることとなった。

なお、本剤は、2006 年 9 月現在、AIDS-KS に対して米国、欧州を含め 80 カ国で承認されており、75 カ国で卵巣癌、68 カ国で乳癌に対して承認されている。

## 2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

- ・ 有効成分であるドキソルビシン塩酸塩は明治製菓株式会社により原薬等登録原簿登録されているドキソルビシン塩酸塩 (日局品) を使用している。
- ・ 本剤は 1 バイアル中にドキソルビシン塩酸塩 20mg を含有するリポソーム化された静脈内投与製剤であり、添加物として、MPEG-DSPE (N - (Carbonyl - methoxypolyethylene glycol 2000) - 1,2 - distearoyl - sn - glycerol - 3 - phosphoethanolamine sodium salt)、HSPC (水素添加大豆ホスファチジルコリン)、コレステロール、硫酸アンモニウム、精製白糖、L-ヒスチジン含有する。
- ・ 製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ドキソルビシン、MPEG-DSPE、コレステロール及び HSPC (HPLC))、浸透圧、pH、純度試験 (■ (紫外可視吸光度測定法 (UV/VIS))、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー)、■ (HPLC))、■ (UV/VIS)、製剤均一性試験 (質量偏差試験)、発熱性物質、無菌試験、■ (UV/VIS)、リポソーム化率 (UV/VIS)、平均粒子径、定量法 (HPLC) が規定されている。
- ・ 製剤の規格及び試験方法として設定されていた質量偏差試験 (米国薬局方準拠) については、三薬局方 (日本、米国、欧州薬局方) で調和合意された試験方法であることから、日局の製剤均一性試験法の 2.質量偏差試験の液剤の項に適合するとして設定されている。
- ・ リポソーム構成成分である脂質類 (MPEG-DSPE、コレステロール及び HSPC) について、規格及び試験方法として、確認試験を設定する必要があるかという点について、機構は事前評価依頼者に尋ねたところ、MPEG-DSPE、コレステロール及び HSPC の確認試験が設定された。



(i) 薬理作用に関する資料

- 薬理試験成績としては、開発初期の凍結乾燥(緩衝剤を含まない)製剤である DOXIL-1 又は組成の異なる DOXIL-2 及び DOXIL-3 (申請予定製剤: 本剤) を用いた 12 の *in vivo* 試験成績が提出されている。なお、DOXIL-1、DOXIL-2、DOXIL-3 の組成については下表の通りである。

Ingredient	Quantity (mg/mL)		
	DOXIL 1	DOXIL 2	DOXIL 3
Doxorubicin HCl	████	████	2.0
HSPC	████	████	9.58
Cholesterol	████	████	3.19
MPEG-DSPE	████	████	3.19
██████████	████	--	--
Ammonium Sulfate	████	████	2
Sucrose	████	████	94
██████████████████	████	--	--
██████████	--	████	--
Histidine	--	--	1.55
Water for Injection	████	████	qs 1mL
Formulation pH	████	████	6.5

- リポソームのサイズ (Dox-A\*nm、Dox-B\*nm、Dox-C\*nm) によって効果にあまり差がないとされているが (Report No.LTI-30-94-12)、平均生存日数がそれぞれ 91、66、83 日であり、効果に差がないと考えた根拠について、機構は、事前評価依頼者に説明を求めたところ、事前評価依頼者は以下の通り回答した。

C26 担癌マウスを用いた試験 (Report No.LTI-30-94-12) において、120 日までの生存期間及び 34 日までの腫瘍体積変化の 2 つの指標を用いて抗腫瘍効果を評価した。Dox-A\*、Dox-B\*、Dox-C\* の平均生存日数±標準偏差はそれぞれ 90.8±27.9、65.6±17.5、83.3±34.1 日であり、Dox A\* と Dox-C\* の間には統計学的有意差は認められなかった (Student's t 検定) が、中間のサイズである Dox-B\* は Dox-A\* 及び C\* と比較して生存期間が短く、群間差 (p<0.05: Student's t 検定) が認められた。しかしながら、これら 3 群の間で 34 日までの平均腫瘍体積には群間差は認められなかった。これらの結果を考慮し、A\* nm から C\* nm の大きさのリポソーム製剤では C26 担癌マウスに対する抗腫瘍効果に差はないと考えた。

また、機構は、平均腫瘍体積が 3 群の間で群間差が認められないとされた根拠が示されていない点について、再度説明するよう求めたところ、事前評価依頼者は以下の通り回答した。

34 日目における腫瘍体積について群間比較結果 (p 値、Student's t 検定) は、それぞれ、p=0.626 (Dox-A\* vs Dox-B\*)、p=0.743 (Dox-A\* vs Dox-C\*)、p=0.788 (Dox-B\*

\* 新薬情報提供時に置き換え



vs Dox-C\*)であった。また、34日目における No measurable tumor (NMT: 小さいため測定不能の腫瘍)の出現率についても抗腫瘍効果の指標となりうると考え、検討した。34日目における NMT の出現率は、Dox-A\*が 80% (8/10 例)、Dox-B\*が 40% (4/10 例) 及び Dox-C\*が 40% (4/10 例) であり (Report No.LTI-30-94-12、8 頁、19~21 行目)、Dox-A\*及び Dox-B\*並びに Dox-A\*及び Dox-C\*の p 値は共に 0.170 (Fisher's exact test) となり、いずれも群間差は認められなかった。Dox-A\*、Dox-B\*及び Dox-C\*の中で Dox-B\*の平均生存日数が短いという結果であったが、腫瘍体積について群間差が認められないこと、さらに 34 日目における NMT の出現率には有意差が認められないことから、これら 3 種のリポソーム間の抗腫瘍効果には差はないものとする。

機構は、以下の通り考える。今回検討された 3 つのリポソームサイズでは生存期間及び腫瘍体積変化の指標につき、一部では統計学的な有意差が認められるものの、無処置群では平均生存日数及び 34 日目の腫瘍体積はそれぞれ 30.7 日、2.792 cm<sup>3</sup>であった。よって、今回検討した A\*~C\* nm のサイズでは C26 担癌マウスに対して、いずれのサイズでも抗腫瘍効果が認められた点については了解できるものの、平均生存日数では群間差が認められたことから、3 群間で抗腫瘍効果に差はないとする事前評価者の回答は了解できない。また、DOXIL の平均リポソームサイズは約 150 nm であり、今回検討した Dox-A\* nm とほぼ等しい大きさであるとされているが、規格及び試験法では本剤のリポソームサイズとして 100~150 nm と設定されている。よって、当該比較のみでは、市販の製剤に含まれるリポソームサイズを網羅出来ておらず、本来はヒトへの投与の前に A\* nm 以下のサイズでの検討を実施することが適切であったと考える。しかしながら、臨床試験成績において、本剤の有効性・安全性が確認されているのであれば、現段階において改めて A\* nm 以下のリポソームサイズを用いた検討を実施する必要は無いと考える。

- ・ 機構は、安全性薬理試験において、プラセボ STEALTH リポソームに起因する一過性血圧低下が認められていることから、臨床試験においてそれらに起因する有害事象を示し、それらの被験者の転帰についても説明するように、事前評価依頼者に求めたところ、事前評価依頼者は以下の通り回答した。

DOXIL1~3 (実薬) 投与後に一過性の低血圧を認めた被験者は、4 試験 (30-03、30-10、30-12 及び 30-14 試験) で合計 28 例報告された。一過性の低血圧を認めた 28 例の重症度は、9 例は重度、13 例は中等度、6 例は軽度と分類された。それぞれの重症度に分類された被験者の収縮期血圧は、重度で 70~112mmHg、中等度で 86~110mmHg、軽度で 70~130mmHg と幅のある値を示していた。ほとんどの被験者で

---

\* 新薬情報提供時に置き換え

は、主要有害事象は低血圧のみであり、随伴する有害事象が発現した被験者は 28 例中 5 例であった。発現した低血圧は、本剤の投与中断、投与中止、入院、輸液静注等で管理可能であった。また、28 例中 14 例は低血圧に対して何の処置も施されていないことから、極めて一過性の低血圧が発現し、その後回復した可能性が高いことが示唆された。

機構は、発現した低血圧については、本剤の投与中断、投与中止、入院、輸液静注等で管理可能であったとされているものの、重度の症例も報告されていることから、本剤の投与後には十分注意深く患者の状態を観察する必要があると考える。

## (ii) 薬物動態に関する資料

- ・ 非臨床薬物動態の資料として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌに本剤を静脈内投与した際の薬物動態を検討した試験成績が提出された。
- ・ ラット及びウサギに本剤 1.0mg/kg、イヌに本剤 1.5mg/kg を静脈内投与後、血漿中ドキソルビシン (DXR) 濃度は 2 相性の消失を示した。ラットに本剤を静脈内投与時の遊離型の DXR は 7%未満であり、血漿中 DXR の大部分は、リポソーム内に留まっていることが示唆されたとされている。
- ・ ラットに本剤又は DXR 1.0mg/kg を単回静脈内投与時の薬物動態を検討した結果、本剤の AUC は DXR の約 2600 倍 (本剤 605 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL、DXR 0.23 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) であり、本剤の分布容積 (Vd) は DXR の約 1800 分の 1 (本剤 16.5mL、DXR 30193mL)、クリアランス (CL) は DXR の約 27000 分の 1 (本剤 0.4mL/hr、DXR 10869mL/hr) であった。DXR は投与後 4 時間時点で検出不能であったのに対し、本剤では投与後 72 時間でも投与量の 8%が検出された。
- ・ 大腸癌由来 C26 細胞を移植後 14 日目のマウスに本剤又はドキソルビシン塩酸塩 6mg/kg を単回静脈内投与時の組織内 DXR 濃度を検討した結果、ドキソルビシン塩酸塩では大部分の組織において投与後 1 時間で最高値を示した後、速やかに低下した。一方、本剤では、腎臓、肝臓、脾臓では投与後 24 時間に、腫瘍組織では投与後 96 時間に最高値を示した。腫瘍組織における本剤の AUC はドキソルビシン塩酸塩に比べて約 7 倍高値であった。前立腺癌由来 PC-3 細胞移植後 30 日のマウスに本剤又はドキソルビシン塩酸塩 0.9mg/kg を単回静脈内投与時の組織内 DXR 濃度を検討した結果、投与後 1 時間、24 時間の腫瘍組織内 DXR 濃度は本剤ではドキソルビシン塩酸塩の各々約 3 倍、約 80 倍であった。腫瘍組織における本剤の AUC はドキソルビシン塩酸塩に比べて約 25 倍高値であった。